

Best Available Copy

Compositions for selective tumour therapy and processes for the preparation and use thereof

Publication number: DE3502998
Publication date: 1986-07-31
Inventor: MUELLER-SCHULTE DETLEF DR
(DE)
Applicant: MUELLER SCHULTE DETLEF DR
Classification:
- **international:** **A61K41/00; A61N2/10;**
A61K41/00; A61N2/00; (IPC1-7):
A61K33/26; A61F7/00; A61K9/00;
A61K45/05; A61K47/00; A61N1/40;
H05B6/02
- **european:** A61K41/00U
Application number: DE19853502998 19850130
Priority number(s): DE19853502998 19850130

Report a data error here

Abstract of DE3502998

Compositions for selective tumour therapy composed of ferromagnetic particles with a Curie point between 42 and 50 DEG C are coated with a physiologically tolerated plastic and coupled to tumour-specific antibodies or biocatalysers. The particles are injected and accumulate on and in the tumour. The patient is then exposed to an alternating electromagnetic field which brings about targeted heating of the tumours to the temperature of the Curie point.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3502998 A1**

②① Aktenzeichen: P 35 02 998.6
②② Anmeldetag: 30. 1. 85
④③ Offenlegungstag: 31. 7. 86

⑤① Int. Cl. 4:
A61 K 33/26

A 61 K 45/05
A 61 K 47/00
A 61 K 9/00
A 61 F 7/00
H 05 B 6/02
A 61 N 1/40

DE 3502998 A1

Belästigungsschutz

⑦① Anmelder:
Müller-Schulte, Detlef, Dr., 5100 Aachen, DE

⑦④ Vertreter:
Schönwald, K., Dr.-Ing.; von Kreisler, A.,
Dipl.-Chem.; Fues, J., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Keller,
J., Dipl.-Chem.; Selting, G., Dipl.-Ing.; Werner, H.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 5000 Köln

⑦② Erfinder:
gleich Anmelder

⑥④ Mittel zur selektiven Tumorthherapie sowie Verfahren zur Herstellung und Verwendung derselben

Mittel zur selektiven Tumorthherapie, bestehend aus ferromagnetischen Teilchen mit einem Curie-Punkt zwischen 42 und 50° C, sind mit einem physiologisch verträglichen Kunststoff überzogen und mit tumorspezifischen Antikörpern oder Wirkfaktoren gekuppelt. Die Teilchen werden injiziert und reichern sich am und im Tumor an. Der Patient wird dann einem elektro-magnetischen Wechselfeld ausgesetzt, welches gezielt eine Erhitzung der Tumoren auf die Temperatur des Curie-Punktes bewirkt.

DE 3502998 A1

VON KREISLER SCHÖNWALD EISHOLD FUES
VON KREISLER KELLER SELTING WERNER

3502998

Dr. Detlef Müller-Schulte
Viktoriaallee 31

5100 Aachen

PATENTANWÄLTE

Dr.-Ing. von Kreisler † 1973
Dr.-Ing. K. W. Eishold † 1981
Dr.-Ing. K. Schönwald
Dr. J. F. Fues
Dipl.-Chem. Alek von Kreisler
Dipl.-Chem. Carola Keller
Dipl.-Ing. G. Selting
Dr. H.-K. Werner

DEICHMANNHAUS AM HAUPTBAHNHOF
D-5000 KÖLN 1

29. Januar 1985

W/hg 69

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Mittel zur selektiven Tumorthherapie, bestehend aus ferromagnetischen Teilchen mit einem Curie-Punkt zwischen 42 und 50° C, welche mit einem physiologisch verträglichen Kunststoff überzogen sind, wobei die Kunststoffoberfläche mit Antikörpern kuppelnde, reaktive Gruppen aufweist.
2. Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen eine Größe von 0,5 bis 1,0 µm aufweisen.
3. Mittel gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen Legierungen oder Metalloxide vom Ferrit-typ sind.
4. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die kuppelnden Gruppen mit tumorspezifischen Antikörpern oder Wirkfaktoren umgesetzt sind.

ORIGINAL INSPECTED

5. Verfahren zur Herstellung von Mitteln zur selektiven Tumorthherapie, dadurch gekennzeichnet, daß ferromagnetische Teilchen mit einem Curie-Punkt zwischen 42 und 50° C mit einem physiologisch verträglichen Kunststoff überzogen werden und an dessen Oberfläche mit Antikörpern kuppelnde, reaktive Gruppen erzeugt werden.
6. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen eine Größe von 0,5 bis 1 µm aufweisen.
7. Verfahren gemäß Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen Legierungen oder Metalloxide vom Ferrittyp sind.
8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die kuppelnden, reaktiven Gruppen mit tumorspezifischen Antikörpern oder Wirkfaktoren umgesetzt werden.
9. Verwendung von ferromagnetischen Teilchen mit einem Curie-Punkt zwischen 42 und 50° C, welche mit einem physiologisch verträglichen Kunststoff überzogen sind, wobei die Kunststoffoberfläche mit Antikörpern kuppelnde, reaktive Gruppen aufweist, zur selektiven Tumorthherapie durch elektro-magnetisch erzeugte Hyperthermie.
10. Verwendung gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die kuppelnden, reaktiven Gruppen mit tumorspezifischen Antikörpern oder Wirkfaktoren umgesetzt sind.

Mittel zur selektiven Tumorthherapie sowie Verfahren zur Herstellung und Verwendung derselben

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Mittel zur selektiven Tumorthherapie, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Hyperthermie.

10 Außer den klassischen Methoden der Tumorthherapie durch Chirurgie, Bestrahlung und Chemotherapie ist auch die sogenannte Hyperthermie vorgeschlagen worden. Sie beruht auf der Tatsache, daß Tumorzellen gegenüber Normalzellen einen anderen Metabolismus aufweisen, und deshalb eine höhere Temperaturempfindlichkeit besitzen. Man versucht, 15 die Behandlung Hyperthermie dadurch zu erreichen, daß man für einen Zeitraum von ca. 2 Stunden im Tumor Temperaturen von vorzugsweise 42,5° C erzeugt. Erzeugt wird diese Temperatur in der Praxis entweder durch Mikrowellen, künstliches Fieber, heiße Bäder oder heiße 20 Wachsbehandlungen. Die allgemeine und erfolgreiche Anwendung dieses Therapieprinzips liegt offenbar darin, daß die Heizsysteme keine einheitliche Temperaturverteilung im Tumorgewebe gewährleisten. Insbesondere leidet die Hyperthermie unter der begrenzten Eindringtiefe und der mangelnden Fokussierung. Erfahrungsgemäß 25 werden daher maximal 30 % der wichtigen Tumore erfaßt.

Die vorliegende Erfindung hat sich die Aufgabe gestellt, die Nachteile der bisherigen Behandlungsmethoden zu 30 beseitigen und eine Temperaturerzeugung gezielt am und im Tumor zu gewährleisten, ohne jedoch das übrige Gewebe mehr als unbedingt notwendig zu belasten. Die Erfindung hat sich weiterhin die Aufgabe gestellt, auch solche Tumore erfassen zu können, die bisher der Hyperthermiebehandlung überhaupt nicht zugänglich waren.

Diese Aufgabe kann überraschenderweise durch Mittel gelöst werden, die aus ferromagnetischen Teilchen mit einem Curie-Punkt zwischen 42 und 50° C bestehen, welche mit einem physiologisch verträglichen Kunststoff überzogen sind, wobei die Kunststoffoberfläche mit Antikörpern kuppelnde, reaktive Gruppen aufweist. Diese Mittel werden mit tumorspezifischen Antikörpern oder Wirkfaktoren umgesetzt und dann injiziert. Dabei werden die ferromagnetischen Teilchen spezifisch am und im Tumor angereichert. Behandelt man einen Patienten dann mit elektro-magnetischen Wechselfeldern, so erwärmen sich die Teilchen auf Temperaturen, die praktisch konstant beim Curie-Punkt liegen. Es wird somit unmittelbar am und im Tumor die gewünschte erhöhte Temperatur erzeugt, während das übrige Körpergewebe praktisch keiner Temperaturbelastung ausgesetzt ist.

Um einen ungehinderten Transport der Teilchen durch die Blutbahn des Patienten zu gewährleisten, sollen die Teilchen vorzugsweise eine Größe zwischen 0,5 und 1 μm aufweisen.

Als ferromagnetische Teilchen mit einem Curie-Punkt zwischen 42 und 50° C eignen sich insbesondere Legierungen oder Metalloxide vom Ferrittyp. Geeignet sind somit insbesondere Legierungen aus Eisen mit seltenen Erden aus der 17:2-Serie, wie $\text{Fe}_{17}\text{Pr}_2$ und $\text{Fe}_{17}\text{Er}_2$. Der Curie-Punkt kann erfahrungsgemäß in diesen Legierungen variiert werden durch teilweisen Ersatz des Eisens durch Kobalt. Weiterhin geeignet sind Metalloxide vom Ferrittyp wie $\text{Co}_{0,4}\text{Zn}_{0,6}\text{Fe}_2\text{O}_4$ oder $\text{Ni}_{0,2}\text{Zn}_{0,8}\text{Fe}_2\text{O}_4$. Auch hier ist eine Feinabstimmung bezüglich des Curie-Punktes durch Variation des Kobalt-Zink- bzw. Nickel-Zink Verhältnisses möglich. Derartige Legierungen und Metalloxide sowie die Verfahren zu ihrer Herstellung sind allgemein bekannt.

Auf diese ferromagnetischen Teilchen werden physiologisch verträgliche Kunststoffe aufgebracht, welche mit Antikörpern kuppelnde, reaktive Gruppen aufweisen. Geeignet sind somit Monomerlösungen, die mindestens 2 Vinylkomponenten und ein Lösungsmittel enthalten. Eines der Monomere soll über kupplungsfähige Seitengruppen verfügen, wie beispielsweise Acrylsäure, Hydroxyethylacrylat, Vinylalkohol, Acrylamid oder sonstige Vinylmonomere, die über kupplungsfähige Seitengruppen verfügen. Als Comonomere werden solche Komponenten gewählt, denen derartige funktionelle Gruppen fehlen, die jedoch leicht copolymerisierbar sind und zu physiologisch verträglichen Kunststoffen führen. Typische Beispiele hierfür sind 1-Vinyl-Pyrrolidon, Vinylacetat etc.

Die Polymerisation bzw. Copolymerisation wird chemisch oder physikalisch initiiert, beispielsweise durch Azodiisobutyronitril oder Bestrahlung mit Gamma- oder UV-Strahlen. Die Polymerisation erfolgt unter starkem Rühren, um einen gleichmäßigen Überzug auf den magnetischen Teilchen zu gewährleisten. Die funktionellen Gruppen des Copolymerisats werden dann zu den bekannten, mit Antikörpern kuppelnden, reaktiven Gruppen umgesetzt. Beispiele hierfür sind Kupplungen über aktivierte Ester mittels Hydroxybenzotriazol und N-Hydroxysuccinimid. Weitere übliche Kupplungs-Reagenzien sind Carbodiimide, Difluordinitrobenzol, Glutardialdehyd, Toluoldiisocyanat und Bromcyan.

Die so erhaltenen erfindungsgemäßen Mittel werden nach der Umsetzung mit tumorspezifischen Antikörpern oder Wirkfaktoren injiziert. Dabei ist es prinzipiell möglich, die Umsetzung mit den tumorspezifischen Antikörpern oder Wirkfaktoren von vorneherein vorzunehmen oder aber erst, wenn ein tumorspezifischer Antikörper oder Wirkfaktor für den zu behandelnden Tumor in ausreichender Menge isoliert oder hergestellt worden ist.

- Die Injektion erfolgt in Form üblicher physiologischer Injektionslösungen, beispielsweise in Form von 5 %-igen Dextroselösungen oder in Form einer physiologischen Kochsalzlösung. Die Menge an zu applizierendem Mittel hängt zunächst einmal vom Ausmaß des Tumorbefalles ab. Aufgrund der hohen Selektivität von Antikörpern und Wirkfaktoren reicht es somit völlig aus, wenn ein oder mehrere Teilchen pro Tumorzelle appliziert werden.
- 10 Bereits kurze Zeit nach der Applikation kann dann durch Behandlung mit elektro-magnetischen Wechselfeldern die Hyperthermie-Therapie beginnen. Die Stärke des Magnetfeldes liegt meist im Bereich zwischen 1 bis 5 Tesla. Die Größe und Feldstärke der Spulen richten sich somit
- 15 nach den Erfordernissen der entsprechenden Behandlung bzw. der zu behandelnden Körperteile.
- Die ferromagnetischen Teilchen erwärmen sich im hochfrequenten Wechselfeld durch die periodische Umlagerung der magnetischen Momente. Die daraus resultierende Gitterschwingung (Spingitterrelaxation) bedingt die Erwärmung des Ferromagneten bis zum Curie-Punkt. Sobald diese Temperatur erreicht ist, findet keine weitere Erwärmung statt. Es ist somit erfindungsgemäß möglich,
- 20 an vorbestimmten Stellen des Körpers vorbestimmte Temperaturen zu erzeugen. Es ist erfindungsgemäß somit möglich, die Tumorthherapie durch Hyperthermie gezielt auf die Bereiche im und am Tumor zu beschränken.
- 30 In den nachfolgenden Beispielen sind typische erfindungsgemäße Mittel, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Anwendung näher erläutert.

Beispiel 1

Ferromagnetische Teilchen mit einer Partikelgröße zwischen 0,5 und 1 μm aus der Gruppe der Eisen/Seltenerd-
5 legierungen im Verhältnis 17:2 wie $\text{Fe}_{17}\text{Pr}_2$ und $\text{Fe}_{17}\text{Er}_2$
bzw. Ferrite wie $\text{Co}_{0,4}\text{Zn}_{0,6}\text{Fe}_2\text{O}_4$ und $\text{Ni}_{0,2}\text{Zn}_{0,8}\text{Fe}_2\text{O}_4$
mit Curie-Punkten zwischen 42 und 50° C werden auf fol-
gende Weise mit einer Kunststoffschicht überzogen:
Acrylsäure und 1-Vinyl-Pyrrolidon werden durch Zusatz
10 von Azodiisobutyronitril copolymerisiert. Die Teilchen
werden anschließend mit heißem Wasser gewaschen. Die
freien Carboxylgruppen werden mit 1-Hydroxybenzotriazol
oder N-Hydroxysuccinimid umgesetzt. Die so erhaltenen
Teilchen sind in der Lage, mit Aminogruppen von Prote-
15 inen, insbesondere auch Antikörpern und Wirkfaktoren,
Peptidbindungen zu bilden. Nach der Umsetzung mit der-
artigen Antikörpern oder Wirkfaktoren werden die Teil-
chen gewaschen und in 5 %-iger Dextroselösung suspen-
diert. Diese Suspensionen können intravenös injiziert
20 werden.

Beispiel 2

Ferromagnetische Teilchen wie in Beispiel 1 werden bei
25 Temperaturen zwischen 0 und 20° C mit Hydroxyethyl-
acrylat und Vinylacetat bedampft und in der Dampfphase
mit einem Initiator wie Bortriethyl, Bortrifluorid,
Triethylamin, Trimethylamin polymerisiert. Die Teilchen
werden gewaschen und wie in Beispiel 1 mit Antikörpern
30 oder Wirkfaktoren gekuppelt.

Beispiel 3

Ferromagnetische Teilchen wie in Beispiel 1 werden mit
flüssigem Stickstoff abgekühlt und anschließend in die
Monomerenlösung gemäß Beispiel 1 eingebracht. Sie werden
aus der Monomerenlösung wieder entfernt und in einen

Wirbelschichtreaktor gegeben, der unmittelbar durch
eine Co^{60} -Bestrahlungsquelle bestrahlt wird. Die mit
Kunststoff überzogenen Teilchen werden wie in Beispiel
1 aktiviert und mit Antikörpern oder Wirkfaktoren ge-
kuppelt.

Beispiel 4

Ferromagnetische Teilchen wie in Beispiel 1 werden mit
Lösungen von Polyamid und Polyestern, gelöst in Trifluor-
ethanol oder Trifluoressigsäure, benetzt, aus der Lösung
entfernt und getrocknet. Die Kupplung der Antikörper
oder Wirkfaktoren erfolgt über die Aminogruppen des
Polyamids oder über die Carboxylendgruppen des Poly-
esters.

20

25

30

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.